

DOCKET NO.: 263530US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Axel JENTZSCH, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/07705

INTERNATIONAL FILING DATE: July 16, 2003

FOR: SUSPENSIONS OF SALTS OF ASCORBIC ACID AND THEIR USE AS ANTIOXIDANTS

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

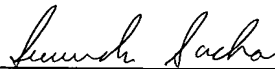
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Germany	102 33 738.1	24 July 2002
Germany	103 03 527.3	29 January 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/07705. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT  
  
67056 LUDWIGSHAFEN  
Germany

Date of mailing (day/month/year) 15 September 2003 (15.09.03)	
Applicant's or agent's file reference 0000053778	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. PCT/EP03/07705	International filing date (day/month/year) 16 July 2003 (16.07.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 24 July 2002 (24.07.02)
Applicant  BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
24 July 2002 (24.07.02) ✓	102 33 738.1 ✓	DE	02 Sept 2003 (02.09.03) ✓
29 Janu 2003 (29.01.03) ✓	103 03 527.3 ✓	DE	02 Sept 2003 (02.09.03) ✓

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Silvie STENDER

Telephone No. (41-22) 338 9926

06 JAN 2005

EP 03 107705

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/520533



REC'D 02 SEP 2003	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 03 527.3

**Anmeldetag:** 29. Januar 2003

**Anmelder/Inhaber:** BASF Aktiengesellschaft,  
Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:** Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure  
und ihre Verwendung als Antioxidantien

**IPC:** B 01 J, B 01 F, C 09 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. März 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hiebinger

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161  
06/00  
EDV-L

**BEST AVAILABLE COPY**

## Patentansprüche

## 1. Suspensionen enthaltend

5

A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und

10

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure

in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

15

## 2. Suspensionen nach Anspruch 1, enthaltend

20

A) 0,1 bis 40 Gew.-% einer oder mehrerer oxidationsempfindlicher Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und

B) 1 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure,

25

wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

## 3. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend

30

A) mindestens ein Retinoid und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Ascorbinsäure.

35

4. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend als Komponente B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  liegt.

40

5. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend Retinol und mindestens ein Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalz der Ascorbinsäure.

45

2

6. Suspensionen nach Anspruch 5, enthaltend Natriumascorbat und Retinol.
7. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend  
5 zusätzlich  $\alpha$ -Tocopherol.
8. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, ein für die Anwendung  
10 in der Kosmetik sowie in der Human- oder Tierernährung geeignetes Öl ist.
9. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend zusätzlich mindestens ein Trockenmittel, mindestens einen  
15 Verdicker und/oder mindestens ein oberflächenaktives Mittel.
10. Verfahren zur Herstellung von Suspensionen, definiert gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man  
20 a) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  mahlt, wobei man die  
25 oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Mahlung zum Dispersionsmittel geben kann oder  
30 b) dass man feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  mahlt und die gemahlenen Partikel anschließend  
35 in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind suspendiert, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach  
40 der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel geben kann.
11. Verwendung von festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure als Antioxidantien für oxidations-  
empfindliche Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend  
45 aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

3

12. Verwendung nach Anspruch 11, worin die mittlere Partikelgröße der festen Teilchen im Bereich von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  liegt.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 oder 12, welche  
5  $\alpha$ -Tocopherol als zusätzliches, öllösliches Antioxidans mitumfasst.
14. Verwendung von Suspensionen, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Zusatz zu Lebensmitteln und Tier-  
10 futtermitteln, Pharmazeutika und kosmetischen Zubereitungen.
15. Verwendung nach Anspruch 14 als Futtermittelzusatz in der Tierernährung.
- 15 16. Verwendung nach Anspruch 15 zum Auftragen auf Futtermittel-  
pellets.
17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass  
20 man die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.

25

30

35

40

45

Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure und ihre Verwendung als Antioxidantien

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure, deren Herstellung und Verwendung als Antioxidantien in der Kosmetik, Pharmazie sowie in der Human- und Tierernährung.

Die Oxidation von Fetten und Ölen sowie von lipophilen Wirkstoffen wie z.B. Carotinoiden und Retinoiden stellt bei der Herstellung und Lagerung von kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen sowie von Lebensmitteln und Tierfuttermitteln häufig ein großes Problem dar. Als Folge einer Oxidation von Fetten und Ölen tritt u.a. die Ranzigkeit von Lebens- und Tierfuttermitteln sowie von kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen auf, was in der Regel zur Unbrauchbarkeit dieser Produkte führt.

Bei Wirkstoffen wie Carotinoiden, die als Farbpigmente im Food- und Feed-Bereich eine breite Anwendung finden, kann die Oxidation zu unerwünschten Abbaureaktionen und zu einer Verminderung bzw. einem Verlust der Farbtintensität der Carotinoide führen.

Die Stoffklasse der Retinoide zählt mit zu den aktivsten Wirkstoffen, die in der Kosmetik und in der Dermatologie eingesetzt werden. Sie wirken u.a. regulierend auf das normale Zellwachstum und beeinflussen die Differenzierung von Epithelzellen. So werden Retinsäuren zur Behandlung von Akne und Retinol beispielsweise in Antifaltencremes eingesetzt.

Die Verwendung der Retinoide ist jedoch ebenfalls stark eingeschränkt, was unter anderem auf die hohe Instabilität der Verbindungen zurückzuführen ist. Aus diesem Grund müssen bei der Herstellung Retinoid-haltiger Zubereitungen strenge Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Beispielsweise muss die Herstellung vollständig unter Schutzgas erfolgen und das fertige Produkt Sauerstoff-undurchlässig verpackt werden.

Antioxidativ hingegen wirken der Ausschluss von Licht und Sauerstoff, der Zusatz von Schwermetall-komplexierenden Stoffen wie z.B. Citrate, Gallate oder Tartrate, sowie der Zusatz von natürlichen (Vitamin E, Vitamin C, Carnosin, Gallate) oder

## 2

synthetischen Antioxidantien (Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol).

Die Verwendung der oben genannten synthetischen Antioxidantien ist aus toxikologischer und - aufgrund ihrer mangelnden biologischen Abbaubarkeit - aus ökologischer Sicht nicht immer unbedenklich.

Es sind eine Reihe von Verfahren zur Stabilisierung von Retinoiden beschrieben worden. So offenbart EP-A-1 055 720 die Stabilisierung von sauerstoffempfindlichen Verbindungen durch Verwendung von Thioverbindungen oder Glycoproteinen unter Ausschluss von Sauerstoff.

Gemäß WO 93/00085 und EP-A-0 440 398 werden sowohl wasser- als auch fettlösliche Antioxidantien zusammen mit Chelat-bildenden Mitteln zur Stabilisierung von Retinoiden eingesetzt.

EP-A-0 590 029 beschreibt Suspensionen von Ascorbinsäure-Partikel im Mikrometerbereich und ihre Verwendung als Antioxidantien u.a. für Fette, Öle, Carotinoide und Lebensmittel.

WO 01/67896 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung öliger Suspensionen von festen Teilchen wasserlöslicher Vitamine durch Mahlung dieser Teilchen bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,1 bis 100 µm.

Die beschriebenen Verfahren führen jedoch nicht immer zu einer ausreichenden Stabilisierung im Sinne der Erfindung.

Vielmehr zeigen sowohl wasserlösliche Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure, als auch fettlösliche Antioxidantien, insbesondere Tocopherol, im Zusammenhang mit Retinoiden in bestimmten Konzentrationsbereichen eine destabilisierende Wirkung.

Zudem kann es unter Umständen bei der Verwendung bestimmter Antioxidantienkombinationen zusammen mit Retinoiden zu unerwünschten Nebeneffekten, z.B. gelbliche Verfärbungen der Zubereitungen kommen, die die Verwendung dieser Systeme in der Kosmetik oder im Nahrungsmittelbereich unbrauchbar werden lassen.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Antioxidans-Zusammensetzung bereitzustellen, die die o.g. Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist.



## 3

Diese Aufgabe wurde gelöst durch Suspensionen enthaltend

A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

Unter Carotinoide sind erfindungsgemäß folgende Verbindungen zu verstehen:  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin, Bixin,  $\beta$ -Apo-4-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinsäureester, einzeln oder als Mischung. Bevorzugt verwendete Carotinoide sind  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Citranaxanthin und Canthaxanthin.

Die Carotinoide können dabei in kristalliner Form oder als Formulierung - beispielsweise als Trockenpulver, gemäß EP-A-0 065 193 eingesetzt werden.

Im Falle von Lycopin, Astaxanthin und Canthaxanthin werden bevorzugt Lycopin-, Astaxanthin- bzw. Canthaxanthin-haltige Trockenpulver, beispielsweise LycoVit®, Lucantin® Pink bzw. Lucantin® Rot (10%ige Lycopin-, Astaxanthin- bzw. Canthaxanthin-Trockenpulver, Fa. BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland) zusammen mit den Salzen der Ascorbinsäure eingesetzt.

Unter Retinoide sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Vitamin A Alkohol (Retinol) und seine Derivate wie Vitamin A Aldehyd (Retinal), Vitamin A Säure (Retinsäure) und Vitamin A Ester (z.B. Retinylacetat, Retinylpropionat und Retinylpalmitat) gemeint. Der Begriff Retinsäure umfasst dabei sowohl all-trans Retinsäure als auch 13-cis Retinsäure. Die Begriffe Retinol und Retinal umfassen bevorzugt die all-trans Verbindungen. Als bevorzugtes Retinoid verwendet man für die erfindungsgemäßen Suspensionen all-trans-Retinol, im folgenden als Retinol bezeichnet.

Ungesättigte Fettsäuren sind z.B. Undecylensäure, Palmitoleinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Eicosa-pentaensäure, Docosahexaensäure.

Der Begriff Ascorbinsäure umfasst sowohl die L-Ascorbinsäure als auch deren diastereomere Form, die D-Ascorbinsäure (Isoascorbinsäure). Als bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen festen Teilchen verwendet man die Salze der L-Ascorbinsäure.

5

Beispiele für Salze der L-Ascorbinsäure sind Alkali- oder Erdalkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure wie Natrium-L-ascorbat, Kalium-L-ascorbat oder Calcium-L-ascorbat, aber auch Salze der L-Ascorbinsäure mit organischen Aminverbindungen wie Cholin-

10 ascorbat oder L-Carnitinascorbat. Bevorzugt verwendet man Alkalimetallsalze der L-Ascorbinsäure, besonders bevorzugt Natrium-L-ascorbat. Der Begriff Ascorbinsäure bzw. Ascorbat steht im folgenden für die L-Form.

15 Die oben genannten Salze der Ascorbinsäure können sowohl in kristalliner Form mit einer Reinheit größer 95 %, bevorzugt größer 98 %, besonders bevorzugt größer 99 %, als auch in formulierter Form, beispielsweise als Granulat, Beadlet oder als sprühgetrocknetes Pulver eingesetzt werden. Bevorzugt sind  
20 die o.g. Salze in ihrer kristallinen Form.

Als Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, kommen generell solche Substanzen in Frage, in denen die Löslichkeit der Ascorbat-Salze kleiner 0,01 g/g Dispersions-  
25 mittel ist. Dazu gehören beispielsweise Fette, Öle, Wachse sowie organische Lösungsmittel wie Ether, Petrolether, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform.

30 Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt verwendeten Dispersionsmittel, in denen die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, sind die für die Anwendung in der Kosmetik sowie in der Human- oder Tierernährung geeigneten Öle gemeint.

35 Als kosmetische Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbon-  
40 säuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol)  
45 und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbet-

## 5

- alkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv<sup>®</sup> TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

- Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, als Wachse kommen u.a. Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Montanwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen, z.B. Cetylstearylalkohol oder Partialglyceriden in Frage. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden.
- Als essbare Öle kommen in der Regel alle physiologisch unbedenklichen Öle - sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs - in Frage, insbesondere solche Öle, die bei 20°C flüssig sind bzw. die in der Suspension bei 20°C allein oder zusammen mit anderen Ölen die flüssige Phase bilden. Bevorzugt zu nennen sind in diesem Zusammenhang Sonnenblumenöl, Palmöl, Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnussöl, Ester mittelkettiger Triglyceride sowie außerdem Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl. Für die Tierernährung besonders bevorzugt sind Fischöle, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl und Erdnussöl. Für den Food-/Pharma-/Kosmetikbereich zusätzlich von Vorteil sind die Ester mittelkettiger Triglyceride (z.B. Delios<sup>®</sup> SK der Fa. Grünau; n-Octansäure/n-Decansäure Triglycerid).

- Die Menge der oben genannten oxidationsempfindlichen Substanzen in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 40 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1 bis 15 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 3 bis 12 Gew.-%, wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

## 6

Der Gehalt an einem oder mehreren der oben genannten Salze der Ascorbinsäure liegt im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt von 10 bis 35 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 15 bis 25 Gew.-%, wobei sich 5 die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen.

Bevorzugte Suspensionen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten

10 A) mindestens ein Retinoid, besonders bevorzugt Retinol und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Ascorbinsäure, besonders bevorzugt Natriumascorbat.

15

Bevorzugt sind ebenfalls Suspensionen, enthaltend als Komponente

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure, deren mittlere Partikelgröße  $D[4,3]$  im Bereich von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von

20 0,2 bis 200  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 0,5 bis 20  $\mu\text{m}$  liegt. Der Begriff  $D[4,3]$

bezeichnet den volumengewichteten mittleren Durchmesser (siehe Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., UK).

25 Die erfindungsgemäßen Suspensionen können zusätzlich Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder Mischungen davon enthalten. Die Bezeichnung Vitamin E steht in diesem Zusammenhang für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherol sowie für Tocotrienol. Vitamin E-Derivate sind z.B. Tocopheryl- $C_1$ - $C_{20}$ -Alkansäureester wie

30 Tocopherylacetat oder Tocopherylpalmitat. Bevorzugt verwendet man natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -Tocopherol. Vitamin E wird in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 2 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 30 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 15 bis 25 Gew.-% eingesetzt (Gew.-% Angabe bezogen auf die

35 Gesamtmenge der Suspensionen).

Es ist auch möglich, Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder Mischungen davon als Dispersionsmittel für die erfindungsgemäßen Suspensionen zu verwenden.

40

In diesem Fall können die Suspensionen

A) 0,1 bis 40 Gew.-% einer oder mehrerer oxidationsempfindlicher Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend

45 aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren,

7

B) 1 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure und

C) 10 bis 98,9 Gew.-% Vitamin E, Vitamin E-Derivate oder  
5 Mischungen davon enthalten,

wobei sich die Gew.-% Angaben auf die Gesamtmenge der Suspensionen beziehen und die Summe der Gewichtsanteile A bis C 100 % ergibt.

10

In manchen Fällen kann es von Vorteil sein, wenn die erfindungsgemäßen Suspensionen zusätzlich mindestens ein Trockenmittel, mindestens einen Verdicker und/oder mindestens ein oberflächenaktives Mittel enthalten.

15

Als Verdicker kommen beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate  
20 (z.B. Carbopole® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol (PVA) und Polyvinylpyrrolidon (PVP) sowie VA/VP-Copolymere (Luviskol®, Fa. BASF), Polyethylene, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride (u.a. Cremophor® CO, Fa. BASF), Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie  
25 beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengerter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside, Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid sowie Silikate wie Magnesium-Aluminiumsilikate (Veegum® Ultra, Fa. R.T. Vanderbilt Comp., Inc.), Schichtsilikate wie Bentone® EW (Fa. Elementis Specialities) oder Tixogel® VP (Fa. Süd Chemie). Weitere  
30 Verdicker sind hochdisperse Kieselsäure (Aerosil®, Fa. Degussa), Polyethylenglykole (Lutrol®, Fa. BASF), Stearinsäure, Trihydroxystearin, Polyoxyethylenglyceroltriricinoleat, Triglyceride von C<sub>12</sub>/C<sub>14</sub>-Fettsäuren.

35

Die Menge an Verdicker in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 8 Gew.-%; besonders bevorzugt 0,7 bis 3 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,8 bis 1,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der  
40 Suspensionen.

Als oberflächenaktives Mittel kommen beispielsweise folgende Substanzen in Frage:

45

8

- 1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;  
5
- 2) C12/18-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- 3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;  
10
- 4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;  
15
- 5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- 6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerinindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;  
20
- 7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;  
25
- 8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C6/22-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);  
30
- 9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;  
35
- 10) Wollwachsalkohole;
- 11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;  
40
- 12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE-PS 1165574 und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglycose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie  
45
- 13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar.

- 5 Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C<sub>12</sub>/C<sub>18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin
- 10 sind aus DE-PS 2024051 als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt. C<sub>8</sub>/C<sub>18</sub>-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8
- 15 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidesters gilt, dass sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittel-
- 20 wert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

- Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflä-
- 25 chenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethyl-
- 30 ammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat.

35

- Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen ver-
- 40 standen, die außer einer C<sub>8</sub>/C<sub>18</sub>-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylaminopropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren,
- 45 N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen.

## 10

men in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C<sub>12</sub>/C<sub>18</sub>-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Die Menge an oberflächenaktiven Mitteln in den erfindungsgemäßen Suspensionen liegt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 8 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Suspensionen.

Als Trockenmittel kommen beispielsweise Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkali- und Erdalkalisulfaten wie Natrium-, Calcium- und Magnesiumsulfat, Alkali- und Erdalkalichloriden wie Natrium-, Calcium- und Magnesiumchlorid und Kieselgel in Frage. Als ganz besonders bevorzugtes Trockenmittel ist CaCl<sub>2</sub> zu nennen.

Die Menge an eingesetztem Trockenmittel liegt im allgemeinen zwischen 0,1 und 20 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 1,0 und 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Suspension.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der eingangs beschriebenen Suspensionen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind, bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000 µm mahlt, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor, während oder nach der Mahlung zum Dispersionsmittel geben kann oder

b) dass man feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase bis auf eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 1000 µm mahlt und die gemahlenen Partikel anschließend in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind suspendiert, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren vor,



## 11

während oder nach der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel geben kann.

Die Mahlung gemäß a) kann in an sich bekannter Weise z.B. mit einer Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlen-  
typ so lange gemahlen, bis die Teilchen die oben genannte, über Fraunhofer Beugung ermittelte mittlere Partikelgröße  $D[4,3]$  von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$  bevorzugt von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 0,2 bis 200  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 0,5 bis 20  $\mu\text{m}$  aufweisen.

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür eingesetzten Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding.

Eine bevorzugte Ausführungsform der unter a) beschriebenen Nassmahlung erfolgt in Gegenwart eines oder mehrerer Verdickungsmittel, wobei man die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en) nach der Mahlung zum Dispersionsmittel gibt.

Neben der Nassmahlung, lassen sich die erfindungsgemäßen Suspensionen auch gemäß b) durch Trockenmahlung der festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure und anschließendes Suspendieren der gemahlenen Partikel in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind herstellen. Als Trockenmahlung versteht man in diesem Zusammenhang eine Mahlung ohne Verwendung einer kontinuierlichen Phase. Die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren kann man vor, während oder nach der Suspendierung der festen Ascorbat-Teilchen zum Dispersionsmittel geben.

Eine bevorzugte Ausführungsform der unter b) beschriebenen Herstellung der Suspensionen erfolgt derart, dass die oxidationsempfindliche(n) Substanz(en) bereits vor der Zugabe der Ascorbat-Teilchen im Dispersionsmittel gelöst bzw. dispergiert vorliegen.

Nähere Einzelheiten zur Trockenmahlung finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.4.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure als Antioxidantien für oxidationsempfindliche Substanzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und

## 12

ungesättigten Fettsäuren in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

Die erfindungsgemäße Verwendung erfolgt vorteilhafterweise mit 5 festen Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure mit einer mittleren Partikelgröße im Bereich von 0,01 bis 1000  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 0,2 bis 200  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 50  $\mu\text{m}$ , insbesondere 0,5 bis 20  $\mu\text{m}$ .

10

Ferner ist die Verwendung bevorzugt, welche  $\alpha$ -Tocopherol als zusätzliches, öllösliches Antioxidans mitumfasst.

Die erfindungsgemäßen Suspensionen zeichnen sich u.a. dadurch 15 aus, dass bei deren Herstellung, Abfüllung und Lagerung auf die Verwendung von Schutzgas verzichtet werden kann bei gleichzeitiger Gewährleistung einer ausreichenden Stabilität.

Unter ausreichender Stabilität im Sinne der Erfindung wird ver- 20 standen, dass das Retinoid in der Zubereitung nach mindestens 2 Wochen Lagerung bei 40°C zu mindestens 90 % wiedergefunden wird. Ferner kommt es bei der Lagerung der erfindungsgemäßen Zubereitungen zu keinen unerwünschten Farbveränderungen.

25 Aus der folgenden Tabelle ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Suspensionen unter Verwendung von festen Teilchen von Salzen der Ascorbinsäure, insbesondere unter Verwendung von festen Natriumascorbat-Partikeln vorteilhafte Eigenschaften aufweisen.. Während die Retinolzubereitungen unter Verwendung von 30 festen Ascorbinsäure-Partikeln, gemäß EP-B-590 029, eine signifikante Abnahme an Retinol bereits nach zweiwöchiger Lagerung zeigen, liegt die Wiederfindungsrate von Retinol in Gegenwart von festen Natriumascorbat-Partikeln - mit und ohne Schutzgas - über 90 %.

35

40

45

13

Versuch	Gehalt in Gew.-%				Wiederfindungsrate in % nach x-Wochen		
	Retinol	Natrium- ascorbat	Ascorbin- säure	Toco- pherol	x=0	x=1	x=2
5	-	-	-	-	-	-	-
1a)	3,0	-	24,0	-	100	91,1	89,1
2a)	3,0	24,0	-	-	100	96,3	96,7
3a)	3,0	-	24,0	6,0	100	94,6	90,6
4a)	3,0	24,0	-	6,0	100	97,0	96,3
10	-	-	-	-	-	-	-
5b)	3,0	-	24,0	-	100	75,6	64,5
6b)	3,0	24,0	-	-	100	96,4	96,4
7b)	3,0	-	24,0	6,0	100	81,5	72,5
8b)	3,0	24,0	-	6,0	100	98,0	94,1
15	-	-	-	-	-	-	-
9c)	3,0	-	24,0	-	100	94,6	87,7
10c)	3,0	24,0	-	-	100	97,3	92,9
11c)	3,0	-	24,0	6,0	100	95,1	87,9
12c)	3,0	24,0	-	6,0	100	97,9	95,5
20	-	-	-	-	-	-	-
13d)	3,0	-	24,0	-	100	75,0	61,3
14d)	3,0	24,0	-	-	100	97,2	91,5
15d)	3,0	-	24,0	6,0	100	75,5	52,0
16d)	3,0	24,0	-	6,0	100	96,0	91,4
Lagertemperatur: 23°C <sup>a)</sup> , 40°C <sup>b)</sup> , unter Schutzgas in Aluflaschen							
Lagertemperatur: 23°C <sup>c)</sup> , 40°C <sup>d)</sup> , ohne Schutzgas in Aluflaschen							
25	-	-	-	-	-	-	-

Die Suspensionen eignen sich u.a. als Zusatzstoff für Lebens-  
mittel- und Tierfuttermittelzubereitungen bzw Mischfutter, als  
Mittel für die Herstellung pharmazeutischer und kosmetischer  
Zubereitungen sowie für die Herstellung von Nahrungsergänzungs-  
präparaten im Human- und Tierbereich.

Bevorzugt lassen sich die Suspensionen für die Herstellung kosme-  
tischer Zubereitungen einsetzen.

Ebenfalls bevorzugt lassen sich die Suspensionen als Futtermit-  
telzusatz in der Tierernährung einsetzen, insbesondere zum Auf-  
tragen bzw. Aufsprühen auf Futtermittelpellets.

Die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff erfolgt insbesondere  
durch direktes Aufsprühen der erfindungsgemäßen Suspensionen,  
gegebenenfalls nach Verdünnung mit Ölen, beispielsweise auf  
Tierfutterpellets als sogenannte "post-pelleting-application".

Eine bevorzugte Ausführungsform des Sprühverfahrens besteht  
darin, dass man die Futtermittelpellets unter vermindertem  
Druck mit der öligen Suspension belädt.

## 14

Beispiele hierfür finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in EP-A-0 556 883.

Typische Einsatzgebiete im Lebensmittelbereich sind beispielsweise die Vitaminierung von Getränken, Milchprodukten wie Joghurt, Milchmodgetränken oder Milchspeiseeis sowie von Puddingpulvern, Eiprodukten, Backmischungen und Süßwaren.

Im Kosmetikbereich können die öligen Suspensionen beispielsweise für Vitamin-haltige Körperpflegemittel beispielsweise in Form einer Creme, einer Lotion, als Lippenstifte oder Make-up verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend die eingangs beschriebenen öligen Suspensionen wasserlöslicher Vitamine.

Unter Nahrungsergänzungspräparate sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Suspension enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie bevorzugt Hart- und Weichgelatine kapseln zu verstehen.

Kosmetische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten können, sind beispielsweise topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere dekorative Körperpflegemittel wie Lippenstifte, Gesichts-Make-up in Form einer Creme sowie Lotionen.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen näher erläutert.

## Beispiel 1

Eine Mischung aus 200 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol und 98 g all-trans Retinol in 550 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios® SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurde mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durchmesser 800 bis 1200  $\mu$ m) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 10  $\mu$ m [D(0.9)]

## 15

< 10  $\mu\text{m}$ ] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße  $D[4,3]$  von 5,2  $\mu\text{m}$ .

## Beispiel 2

5

- Eine Mischung aus 400 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 15 g Tixogel<sup>®</sup> VP (Bentonit der Fa. Süd Chemie) in 300 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios<sup>®</sup> SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurde mit einem Blatt-
- 10 rührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln
- 15 (Durchmesser 800 bis 1200  $\mu\text{m}$ ) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20  $\mu\text{m}$  [ $D(0.9)$
- 20 < 20  $\mu\text{m}$ ] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße  $D[4,3]$  von 10,9.

- Nach der Abtrennung von den Mahlkörpern wurde ein Teil der Dispersion mit der 10 fachen Menge des verwendeten Öls verdünnt
- 25 und über 12 h stehengelassen. Weder die unverdünnte noch die verdünnte Dispersion zeigten über diesen Zeitraum Sedimentationserscheinungen.

## Beispiel 3

30

- Eine Mischung aus 100 g Natrium-L-ascorbat, 100 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 15 g Tixogel<sup>®</sup> VP (Bentonit der Fa. Süd Chemie) in 300 g eines mittelkettigen Triglycerids (Delios<sup>®</sup> SK der Fa. Grünau, Deutschland) wurde mit einem Blattrührer
- 35 solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durch-
- 40 messer 800 bis 1200  $\mu\text{m}$ ) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20  $\mu\text{m}$  [ $D(0.9)$  < 20  $\mu\text{m}$ ] hatten.
- 45 Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße  $D[4,3]$  von 10,9  $\mu\text{m}$ .

- 16

## Beispiel 4

Eine Mischung aus 200 g Natrium-L-ascorbat, 200 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol und 10 g Cremophor® CO 40 (Fa. BASF) in 255 g eines mittelkettigen Triglycerids (Miglyol® der Fa. Hüls, Deutschland) wurde mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag. Danach wurde die Mischung in eine rührbare Vorlage umgefüllt, aus der die Suspension mittels Schlauchpumpe durch eine kontinuierlich betriebene Kugelmühle (Dyno Mill KDL Spezial) gefördert wurde. Der Mahlbehälter der Kugelmühle war mit 400 g Glaskugeln (Durchmesser 800 bis 1200  $\mu$ m) gefüllt. Die aus der Mühle austretende feinteilige Suspension wurde aufgefangen und mittels eines Partikelgrößenmessgerätes (Malvern Mastersizer) vermessen. Der Mahlvorgang wurde so oft wiederholt bis 90 % der suspendierten Teilchen eine Teilchengröße kleiner 20  $\mu$ m [ $D(0.9) < 20 \mu$ m] hatten. Dies entsprach einer mittleren Partikelgröße  $D[4,3]$  von 10,9  $\mu$ m. Anschließend wurde die Suspension mit einer Lösung von 50 g all-trans Retinol in 285 g Miglyol versetzt und erneut mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag.

## Beispiel 5

200 g Natriumascorbat, das durch Trockenmahlung auf eine Partikelgröße von  $< 10 \mu$ m zerkleinert wurde, wurde zu einer Mischung aus 200 g all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, 50 g all-trans Retinol und 10 g Cremophor® CO 40 (Fa. BASF) in 540 g eines mittelkettigen Triglycerids (Miglyol® der Fa. Hüls, Deutschland) gegeben. Diese Mischung wurde anschließend mit einem Blattrührer solange gerührt, bis eine homogene Suspension vorlag.

35

40

45

Suspensionen von Salzen der Ascorbinsäure und ihre Verwendung als Antioxidantien

## 5 Zusammenfassung

Suspensionen enthaltend

10 A) mindestens eine oxidationsempfindliche Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Carotinoiden, Retinoiden und ungesättigten Fettsäuren und

B) feste Teilchen eines oder mehrerer Salze der Ascorbinsäure

15 in einem Dispersionsmittel, in dem die Salze der Ascorbinsäure unlöslich sind.

20

25

30

35

40

45

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**